

(19)日本国特許庁 (JP)

(12) 公開特許公報 (A)

(11)特許出願公開番号

特開平5-306225

(43)公開日 平成5年(1993)11月19日

(51)Int.Cl. ⁵	識別記号	庁内整理番号	F I	技術表示箇所
A 6 1 K 31/455	A B S	7252-4C		
9/16	S	7329-4C		
9/22	D	7329-4C		
31/405	A A H			
	A B E	7252-4C		

審査請求 未請求 請求項の数 2 (全 7 頁) 最終頁に続く

(21)出願番号 特願平4-131349

(22)出願日 平成4年(1992)4月27日

(71)出願人 000208145

大洋薬品工業株式会社

愛知県名古屋市中区葵3丁目24番2号

(72)発明者 伊藤 円

岐阜県岐阜市秋沢370-2

(72)発明者 長谷川 孝人

岐阜県岐阜市秋沢370-2

(72)発明者 成瀬 巧

岐阜県岐阜市秋沢370-2

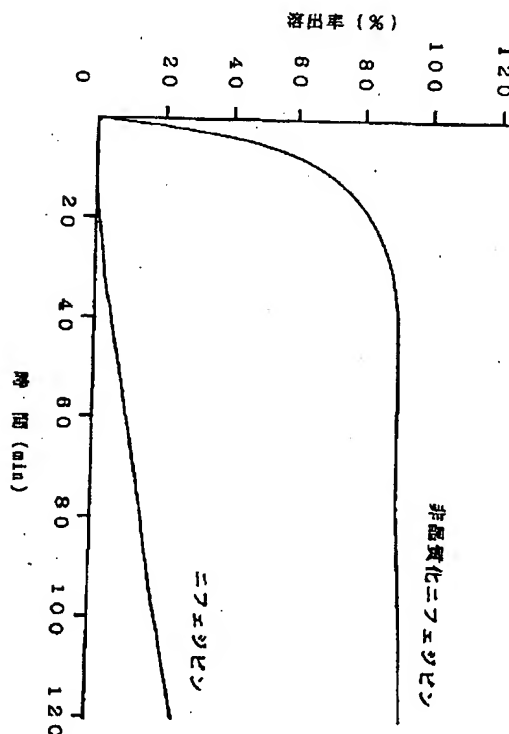
(74)代理人 弁理士 小野 信夫 (外1名)

(54)【発明の名称】 持続性製剤

(57)【要約】

【構成】 ニフェジピン、インドメタシン等の難溶性結晶性薬物を架橋結合した不溶性のポリビニルピロリドンと共に非晶質化し、次いでこれを徐放化したことを特徴とする持続性製剤。

【効果】 本発明によれば、難溶性かつ結晶性の薬物、特に代謝速度の速いニフェジピン、インドメタシン等を有機溶剤を使用せずに非晶質化できるため、容易にこれらの安全な持続性製剤を得ることができる。



【特許請求の範囲】

【請求項1】 難溶性結晶性薬物を架橋結合した不溶性のポリビニルピロリドンと共に非晶質化し、次いでこれを徐放化したことを特徴とする持続性製剤。

【請求項2】 難溶性結晶性薬物がニフェジピンまたはインドメタシンである請求項第1項記載の持続性製剤。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【産業上の利用分野】本発明は、持続性製剤に関し、更に詳しくは、難溶性結晶性薬物であるニフェジピンやインドメタシンを主剤とする持続性製剤に関する。

【0002】

【従来の技術】難溶性の薬物結晶は、一般にその低い溶解度と遅い溶解速度により生体内での吸収が遅く、バイオアベイラビリティが低い。そこで、これらの難溶性薬物の吸収性を向上させるため、従来より、薬物結晶を微粉碎する方法や、非晶質化させる方法が採られている。特にニフェジピンやインドメタシンのように、難溶性で比較的代謝速度の速い薬物については、薬物結晶を微粉碎するか、あるいは非晶質化させた後、さらに徐放化処理を行ない、生体内での吸収を調整している。

【0003】しかしながら、薬物結晶の微粉碎処理では、粉碎後の結晶粒子の大きさがばらつくことがあるため、ロット間で粉碎薬物の溶解速度に差が生じ、これらの薬物を用いて徐放化処理を行うと、薬物の放出が均一に制御出来ないという欠点があった。

【0004】一方、非晶質化により薬物の溶解速度を上げる場合、非晶質化工程において薬物を有機溶媒に溶解せしめる方法が多く採用されている。しかし、非晶質化工程中で用いる有機溶媒が製品中に残存する可能性があり、有機溶媒の人体への影響を考慮すると、溶媒を用いない方法が望ましく、また、有機溶媒を除去するためのエネルギーの節減の観点からも、溶媒を用いない方がより経済的である。

【0005】

【発明が解決しようとする課題】従って、上記したような欠点を有さず、難溶性結晶性薬物成分を一定量持続的に放出しうる製剤の開発が要望されていた。

【0006】

【課題を解決するための手段】かかる実情において、本発明者らは鋭意研究を行なった結果、難溶性結晶性薬物を特定の物質と共に非晶質化した後、徐放化処理することにより、前記要求を満足する持続性製剤が得られることを見出し本発明を完成した。

【0007】すなわち、本発明は、難溶性結晶性薬物を架橋結合した不溶性のポリビニルピロリドンと共に非晶質化し、次いでこれを徐放化したことを特徴とする持続性製剤を提供するものである。

【0008】本発明の持続性製剤に配合される難溶性結晶性薬物とは、水にほとんどまたは全く溶けない結晶性

の薬物をいい、その具体例としてはニフェジピンやインドメタシンが挙げられる。

【0009】本発明の持続性製剤を調製するには、まず、架橋した不溶性のポリビニルピロリドン（以下、「架橋ポリビニルピロリドン」という）を用いて難溶性結晶性薬物を非晶質化することが必要である。

【0010】難溶性結晶性薬物の非晶質化に用いられる架橋ポリビニルピロリドンは、通常製剤原料として用いられるポリビニルピロリドンを常法により架橋結合させて得られるものである。この架橋ポリビニルピロリドンとしては、例えば、コリドンCL（BASF社製）、ポリプラスドンXL（GAF社製）等の市販のものが挙げられる。

【0011】難溶性結晶性薬物の非晶質化は、混合粉碎法により行うことができ、具体的には、難溶性結晶性薬物と架橋ポリビニルピロリドンとを、例えば振動ボールミル等の粉碎機に取り、十分混合粉碎することにより行われる。この場合の架橋ポリビニルピロリドンの使用量は難溶性結晶性薬物に対し0.1～1000重量倍、好ましくは0.5～10重量倍である。

【0012】また、非晶質化のための別の方法としては、難溶性結晶性薬物を適当な溶媒に溶解させ、架橋ポリビニルピロリドンに吸着せしめた後、乾燥させる方法が挙げられる。

【0013】次いで、上記の如くして非晶質化された難溶性結晶性薬物は、徐放化処理が施され、持続性製剤とされる。この徐放化は公知の方法によって行うことができ、徐放化基剤としても、通常医薬用製剤に使用される種々のものを使用できる。

【0014】本発明において好適に用いることが可能な徐放化基剤の例としては、エチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート、ヒドロキシプロピルメチルセルロースアセテートサクシネート、カルボキシメチルエチルセルロース、メチルセルロース、カルボキシメチルセルロースナトリウム、ポリビニルピロリドン、ポリビニルアルコール、ポリビニルアセタールジエチルアミノアセテート、アミノアクリルメタアクリレートコポリマー-E、アミノアクリルメタアクリレートコポリマー-RS、メタアクリル酸コポリマー-L、メタアクリル酸コポリマー-LD、メタアクリル酸コポリマー-S、アクリル酸エチル・メタアクリル酸メチル共重合体等が挙げられる。

【0015】なお、これらの徐放化基剤は、単独で使用しても、あるいは2種以上を併用してもよく、徐放化基剤の配合割合は、全成分の1～70重量%の範囲であればよい。

【0016】以上の如くして調製された持続性製剤は、更に常法に従い、各種の剤型、例えば、錠剤、顆粒剤、細粒剤、カプセル剤などとすることができる。

【0017】これらの製剤化にあたっては、通常医薬の製剤化に用いられる種々の添加剤を本発明の効果を損なわない範囲内において配合することができる。例えば、結晶セルロース、乳糖、デンプン、マンニト、クエン酸カルシウム、カルボキシメチルセルロースカルシウム、カルボキシメチルセルロース、クロスカルメロースナトリウム・A型、ステアリン酸マグネシウム、マクロゴール、酸化チタン、タール色素、ポリソルベート80、ラウリル硫酸ナトリウム、ステアリン酸ポリオキシル40等を配合することができる。

【0018】

【実施例】次に、実施例を挙げ、本発明を更に詳しく説明するが、本発明はこれら実施例になんら制約されるものでない。

【0019】実施例 1

<処方>

配 合 成 分	I	II
ニフェジピン	5 g	—
インドメタシン	—	5 g
架橋ポリビニルピロリドン*	15 g	10 g
計	20 g	15 g

【0022】実施例 2 *コリドンCL (BASF社製)
実施例1で得られたニフェジピンの混合粉砕品40mg (ニフェジピンとして10mg) について、パドル法により100rpmの条件で、水1000mlに対する溶出試験を行った。また比較のため、ニフェジピン純品の粉砕物10mgについても同様の操作で試験を行った。その結果、架橋ポリビニルピロリドンとともに非晶質化されたニフェジピンは純品のニフェジピンより速い溶出を示した。この結果を図5に示す。

【0023】実施例 3

実施例1で得られたインドメタシンの混合粉砕品 30

(素錠部)

ニフェジピン	10	mg
架橋ポリビニルピロリドン*	30	mg
アクリル酸エチル・メタアクリル酸 メチル共重合体	2	mg
ポリソルベート80	0.26	mg
クエン酸カルシウム	30.34	mg
カルボキシメチルセルロースカルシウム	3.8	mg
ステアリン酸マグネシウム	0.6	mg

小 計

77.0 mg

【0025】

(フィルム部)

下記の処方に従い、ニフェジピンまたはインドメタシンと架橋ポリビニルピロリドンとをボールミルを用いて連続して混合粉砕を行なった。混合粉砕48時間後にサンプリングして熱分析計により示差走査熱量 (DSC) を測定した。この結果、ニフェジピン、インドメタシンのいずれについてもその融点ピークが消失し、非晶質化を確認した (図2および図4)。

【0020】一方、比較品としてニフェジピンまたはインドメタシンをそれぞれ単独で粉砕後、同様の操作によりDSCの測定を行った。その結果、これらでは混合粉砕48時間でもニフェジピン、インドメタシンの融点ピークが認められ、非晶質化されていないことが示された (図1および図3)。

【0021】

mg (インドメタシンとして10mg) について、パドル法により100rpmの条件で、リン酸緩衝液 (pH7.2) 900mlに対する溶出試験を行った。また比較のため、インドメタシン純品の粉砕物10mgについても同様の操作で試験を行った。その結果、架橋ポリビニルピロリドンとともに非晶質化されたインドメタシンは純品のインドメタシンより速い溶出を示した。この結果を図6に示す。

【0024】実施例 4

持続性錠剤：下記処方の錠剤を製造した。

ヒドロキシプロピルメチルセルロース	4.05 mg
マクロゴール6000	0.2 mg
酸化チタン	0.75 mg
小 計	5 mg

合 計	82.0 mg
-----	---------

*コリドンCL (BASF社製)

【0026】実施例 5

実施例4で得た錠剤(ニフェジピンとして10mg)についてパドル法により100rpmの条件で、水1000mlに対する溶出試験を行った。この結果を図7に示

(素錠部)

インドメタシン	25 mg
架橋ポリビニルピロリドン*	50 mg
アクリル酸エチル・メタアクリル酸 メチル共重合体	7.5 mg
結晶セルロース	40 mg
カルボキシメチルセルロースカルシウム	6.5 mg
ステアリン酸マグネシウム	1.0 mg

小 計	130.0 mg
-----	----------

【0028】

(フィルム部)

ヒドロキシプロピルメチルセルロース	8.4 mg
マクロゴール6000	0.8 mg
酸化チタン	0.8 mg

小 計	10.0 mg
-----	---------

合 計	140.0 mg
-----	----------

*コリドンCL (BASF社製)

【0029】実施例 7

実施例6で得られた錠剤(インドメタシンとして10mg)についてパドル法により100rpmの条件で、リン酸緩衝液(pH7.2)900mlに対する溶出試験を行った。この結果を図8に示す。

【0030】

【発明の効果】本発明によれば、難溶性かつ結晶性の薬物、特に代謝速度の速いニフェジピン、インドメタシン等を有機溶剤を使用せずに非晶質化できるため、容易にこれらの安全な持続性製剤を得ることができる。

【図面の簡単な説明】

【図1】 ニフェジピン単独粉砕物の熱分析結果を示すグラフ。図中矢印は、ニフェジピンの融点ピークを示す。

【図2】 ニフェジピン-架橋ポリビニルピロリドンの混合粉砕品(非晶質化ニフェジピン)の熱分析結果を示すグラフ。

【図3】 インドメタシン単独粉砕物の熱分析結果を示

す。

【0027】実施例 6

持続性錠剤：下記処方錠剤を製造した。

すグラフ。図中矢印は、インドメタシンの融点ピークを示す。

【図4】 インドメタシン-架橋ポリビニルピロリドンの混合粉砕品(非晶質化インドメタシン)の熱分析結果を示すグラフ。

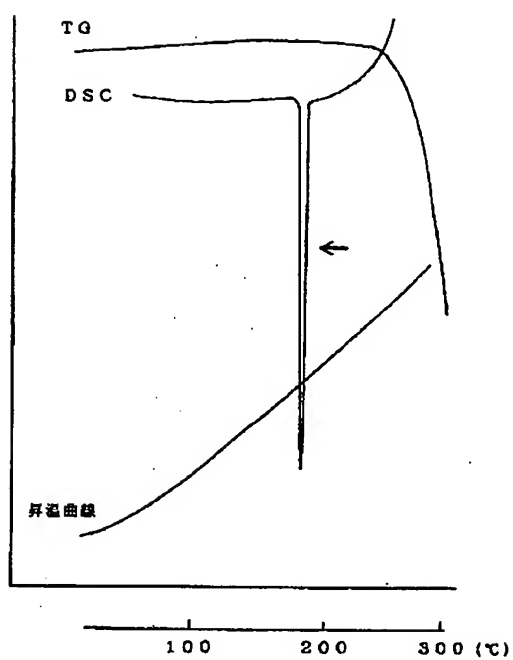
【図5】 非晶質化ニフェジピンとニフェジピン単独粉砕物の溶出曲線を示すグラフ。試験はパドル法により100rpmの条件で、水1000mlに対し行った。

【図6】 非晶質化インドメタシンとインドメタシン単独粉砕物の溶出曲線を示すグラフ。試験はパドル法により100rpmの条件で、リン酸緩衝液(pH7.2)900mlに対し行った。

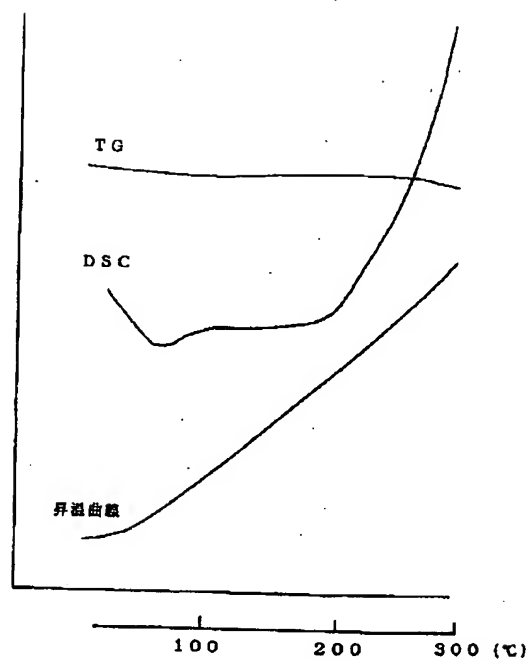
【図7】 ニフェジピン徐放錠の溶出曲線を示すグラフ。試験はパドル法により100rpmの条件で、水1000mlに対し行った。

【図8】 インドメタシン徐放錠の溶出曲線を示すグラフ。試験はパドル法により100rpmの条件で、リン酸緩衝液(pH7.2)900mlに対し行った。

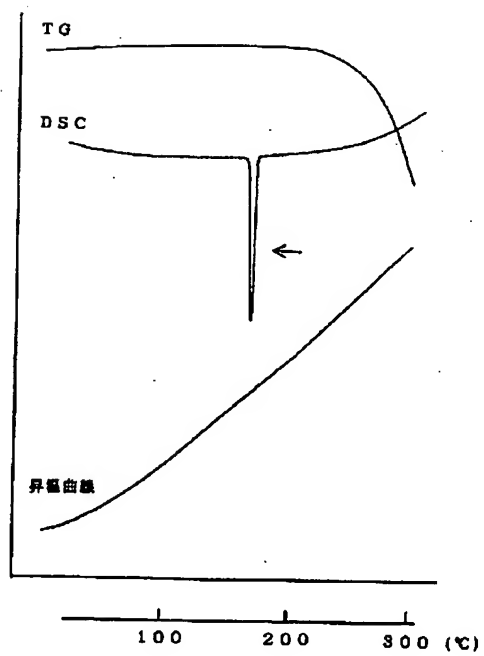
【图1】



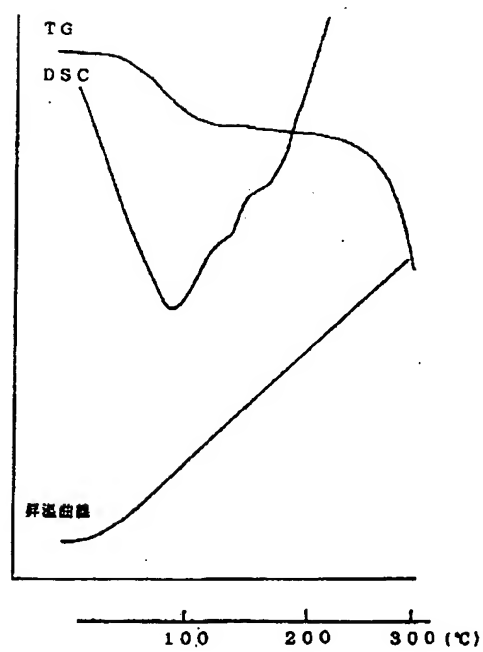
【图2】



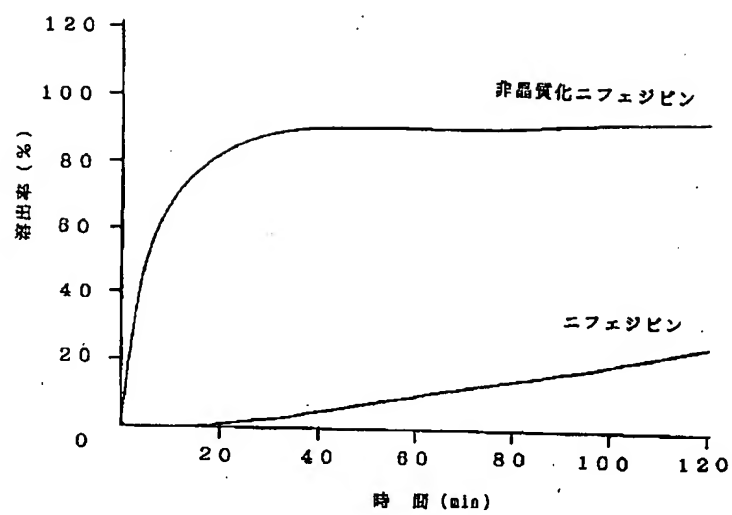
【图3】



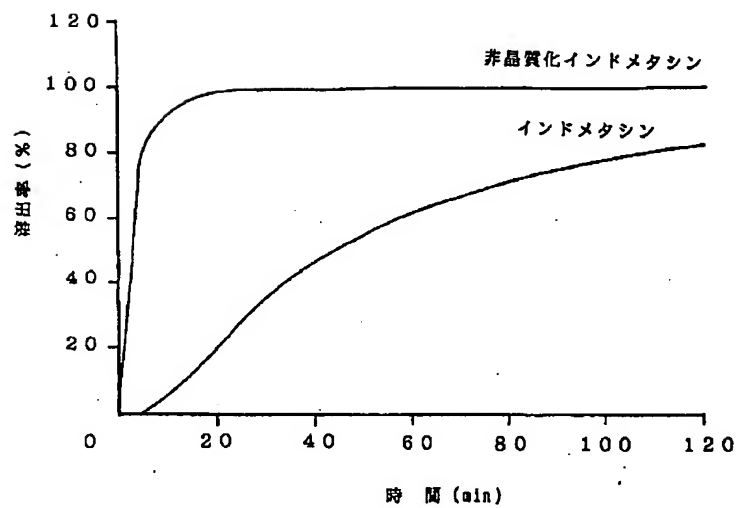
【图4】



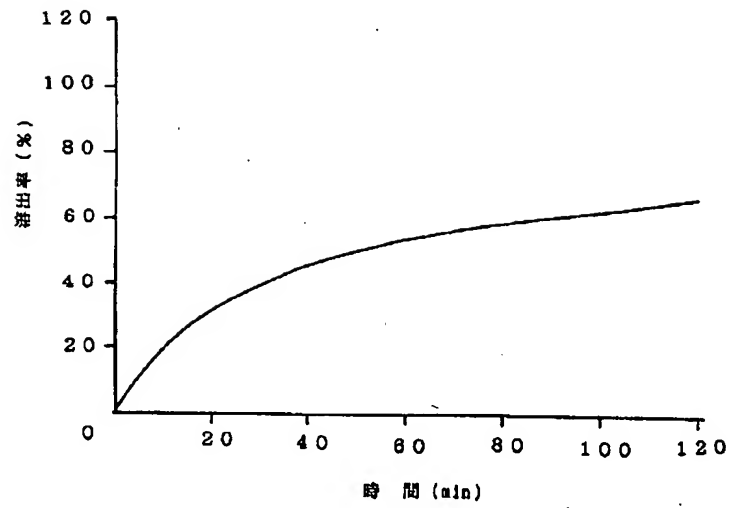
【図5】



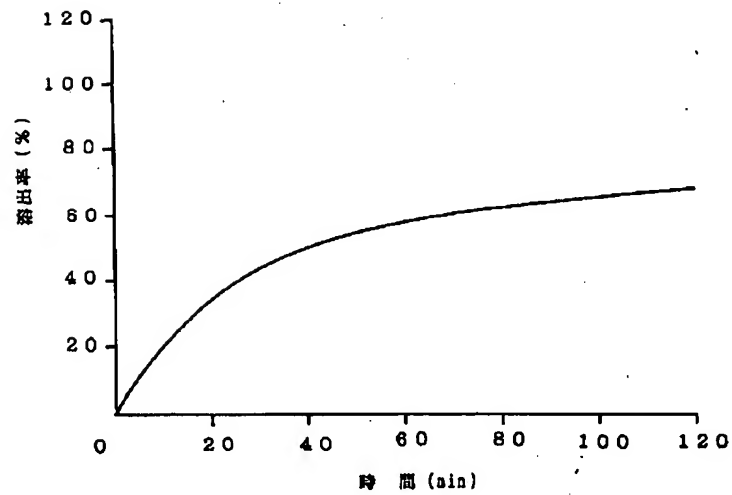
【図6】



【図7】



【図8】



フロントページの続き

(51) Int. Cl.⁵
A 6 1 K 47/32

識別記号 庁内整理番号
C 7433-4C

F I

技術表示箇所

Machine translation JP05306225

- (19) **Publication country** Japan Patent Office (JP)
(12) **Kind of official gazette** Open patent official report (A)
(11) **Publication No.** JP,5-306225,A
(43) **Date of Publication** November 19, Heisei 5 (1993)
(54) **Title of the Invention** Durability pharmaceutical preparation
(51) **The 5th edition of International Patent Classification**

A61K 31/455 ABS 7252-4C

9/16 S 7329-4C

9/22 D 7329-4C

31/405 AAH

ABE 7252-4C

47/32 C 7433-4C

Request for Examination Un-asking.

The number of claims 2

Number of Pages 7

(21) **Application number** Japanese Patent Application No. 4-131349

(22) **Filing date** April 27, Heisei 4 (1992)

(71) **Applicant**

Identification Number 000208145

Name Ocean pharmaceutical industry incorporated company

Address 3-24-2, Aoi, Higashi-ku, Nagoya-shi, Aichi-ken

(72) **Inventor(s)**

Name Ito Circle

Address 370-2, Akisawa, Gifu-shi, Gifu-ken

(72) **Inventor(s)**

Name Hasegawa Takahito

Address 370-2, Akisawa, Gifu-shi, Gifu-ken

(72) **Inventor(s)**

Name Naruse **

Address 370-2, Akisawa, Gifu-shi, Gifu-ken

(74) **Attorney**

Patent Attorney

Name Ono Nobuo (besides one person)

(57) **Abstract**

Elements of the Invention Durability pharmaceutical preparation characterized by having made it amorphous with the insoluble polyvinyl pyrrolidone which carried out the crosslinking bond of the poorly soluble crystallinity drugs, such as nifedipine and indomethacin, and subsequently gradual-release-izing this.

Effect Since-izing of a poorly soluble and crystalline drug especially nifedipine with the quick metabolic rate, the indomethacin, etc. can be carried out **amorphous** according to this invention, without using an organic solvent, these safe durability pharmaceutical preparation can be obtained easily.

Claim(s)

Claim 1 Durability pharmaceutical preparation characterized by having made it

amorphous with the insoluble polyvinyl pyrrolidone which carried out the crosslinking bond of the poorly soluble crystallinity drug, and subsequently gradual-release-izing this.

Claim 2 Durability pharmaceutical preparation given in the 1st term of a claim a given poorly soluble crystallinity drug is nifedipine or indomethacin.

Detailed Description of the Invention

0001

Industrial Application This invention relates to the durability pharmaceutical preparation which uses as base resin the nifedipine which is a poorly soluble crystallinity drug, and indomethacin in more detail about durability pharmaceutical preparation.

0002

Description of the Prior Art Generally the absorption in the living body of a poorly soluble drug crystal is slow by the low solubility and the late dissolution rate, and its bioavailability is low. Then, in order to raise the absorptivity of these poorly soluble drugs, the approach of pulverizing a drug crystal, and the approach of making it make it amorphous are taken conventionally. Like especially nifedipine and indomethacin, by poor solubility, about the drug with the comparatively quick metabolic rate, after pulverizing a drug crystal or making it make it amorphous, gradual release-ized processing is performed further and absorption in the living body is adjusted.

0003 However, in pulverizing processing of a drug crystal, since the magnitude of the crystal grain child after grinding may have varied, when the difference arose in the dissolution rate of a grinding drug in lot-to-lot and gradual release-ized processing was performed using these drugs, there was a fault that emission of a drug could not control to homogeneity.

0004 On the other hand, when gathering the dissolution rate of a drug by amorphous-ization, many methods of making an organic solvent dissolve a drug in an amorphous chemically-modified degree are adopted. However, it is more more economical not to use a solvent from a viewpoint of reduction of energy for the method of not using a solvent to be desirable, and remove an organic solvent, if the organic solvent used in an amorphous chemically-modified degree may remain in a product and the effect of the body on an organic solvent is taken into consideration, either.

0005

Problem(s) to be Solved by the Invention Therefore, it does not have a fault which was described above but development of the pharmaceutical preparation which may emit a poorly soluble crystallinity drug component to a constant-rate self-sustaining target was demanded.

0006

Means for Solving the Problem In this actual condition, this invention persons completed header this invention for the durability pharmaceutical preparation with which are satisfied of said demand being obtained by gradual-release--ization-processing, after making the poorly soluble crystallinity drug amorphous with the specific matter, as a result of inquiring wholeheartedly.

0007 That is, the durability pharmaceutical preparation characterized by having made this invention amorphous with the insoluble polyvinyl pyrrolidone which carried out the crosslinking bond of the poorly soluble crystallinity drug, and subsequently gradual-release-izing this is offered.

0008 The poorly soluble crystallinity drug blended with the durability pharmaceutical

preparation of this invention says most or the crystalline drug which does not melt at all to water, and nifedipine and indomethacin are mentioned as the example.

0009 In order to prepare the durability pharmaceutical preparation of this invention, it is required to make a poorly soluble crystallinity drug amorphous first using the insoluble polyvinyl pyrrolidone (henceforth a "bridge formation polyvinyl pyrrolidone") which constructed the bridge.

0010 The bridge formation polyvinyl pyrrolidone used for amorphous-ization of a poorly soluble crystallinity drug carries out the crosslinking bond of the polyvinyl pyrrolidone usually used as a pharmaceutical preparation raw material with a conventional method, and is obtained. As this bridge formation polyvinyl pyrrolidone, the thing of marketing, such as Kollidon CL (BASF A.G. make) and the polyp lath boss XL (product made from GAF), is mentioned, for example.

0011 Amorphous-ization of a poorly soluble crystallinity drug can be performed by the preferential grinding method, and a poorly soluble crystallinity drug and a bridge formation polyvinyl pyrrolidone are taken to grinders, such as a vibration ball mill, and, specifically, it is carried out by carrying out preferential grinding enough. the amount of the bridge formation polyvinyl pyrrolidone used in this case -- a poorly soluble crystallinity drug -- receiving -- 0.1 - 1000 weight twice -- it is 0.5 - 10 weight twice preferably.

0012 Moreover, after making it dissolve in a suitable solvent and making a poorly soluble crystallinity drug stick to a bridge formation polyvinyl pyrrolidone as an option for amorphous-izing, the approach of drying is mentioned.

0013 Subsequently, like the above, gradual release-ized processing is performed and the poorly soluble crystallinity drug carried out and made amorphous is considered as durability pharmaceutical preparation. This gradual release-ization can be performed by the well-known approach, and the various things usually used for the pharmaceutical preparation for physic also as a gradual release-ized basis can be used.

0014 As an example of the gradual release-ized basis which can be suitably used in this invention Ethyl cellulose, hydroxypropylcellulose, the hydroxypropyl methylcellulose, Hydroxypropylmethylcellulose phthalate, hydroxypropyl-methylcellulose acetate succinate, Carboxy methyl ethyl cellulose, methyl cellulose, carboxymethylcellulose sodium, A polyvinyl pyrrolidone, polyvinyl alcohol, polyvinyl-acetal diethylamino acetate, Amino acrylic methacrylate copolymer - E, amino acrylic methacrylate copolymer-RS, Methacrylic acid copolymer - L, methacrylic acid copolymer-LD, methacrylic acid copolymer - S, an ethyl-acrylate methacrylic acid methyl copolymer, etc. are mentioned.

0015 In addition, these gradual release-ized bases may be used independently, or may use two or more sorts together, and the blending ratio of coal of a gradual release-ized basis should just be 1 - 70% of the weight of the range of all components.

0016 Durability pharmaceutical preparation were prepared by carrying out can be further made into various kinds of pharmaceutical forms, for example, a tablet, a granule, a fine grain agent, a capsule, etc. according to a conventional method like the above.

0017 In these pharmaceutical-preparation-izing, the various additives usually used for medicinal pharmaceutical preparation-ization can be blended within limits which do not spoil the effectiveness of this invention. For example, crystalline cellulose, a lactose, starch, mannite, calcium citrate, carboxymethyl-cellulose calcium, a carboxymethyl cellulose, cross carmellose sodium andA mold, magnesium stearate, macro gall, titanium oxide, tar dye, polysorbate 80, sodium lauryl sulfate, polyoxyl 40 stearate, etc. can be blended.

0018

Example Next, although an example is given and this invention is explained in more detail, this invention is not restrained at all by these examples.

0019 Fruit ** Example According to the formula of 1 following, preferential grinding was continuously performed for nifedipine or indomethacin, and a bridge formation polyvinyl pyrrolidone using the ball mill. It sampled 48 hours after preferential grinding, and the differential scan heating value (DSC) was measured with the thermal-analysis meter. Consequently, that melting point peak disappeared about both nifedipine and indomethacin, and amorphous-ization was checked (drawing 2 and drawing 4).

0020 On the other hand, DSC was independently measured for nifedipine or indomethacin by same actuation after grinding as a comparison article, respectively. Consequently, the melting point peak of nifedipine and indomethacin being accepted and not being made amorphous for preferential grinding at least 48 hours was shown by these (drawing 1 and drawing 3).

0021

<処方>

配 合 成 分	I	II
ニフェジピン	5 g	—
インドメタシン	—	5 g
架橋ポリビニルピロリドン*	1 5 g	1 0 g
計	2 0 g	1 5 g

*コリドンCL (BASF社製)

0022 Fruit ** Example About 40mg (10mg as nifedipine) of preferential grinding articles of the nifedipine obtained in the two examples 1, the elution test to 1000ml of water was performed on the conditions of 100rpm with the paddle method. Moreover, it examined by actuation with the same said of 10mg of grinding objects of a nifedipine pure article for the comparison. Consequently, the nifedipine made amorphous with the bridge formation polyvinyl pyrrolidone showed elution quicker than the nifedipine of a pure article. This result is shown in drawing 5 .

0023 Fruit ** Example Preferential grinding article of the indomethacin obtained in the three examples 1 About 30mg (10mg as indomethacin), the elution test to 900ml (pH7.2) of phosphate buffer solutions was performed on the conditions of 100rpm with the paddle method. Moreover, it examined by actuation with the same said of 10mg of grinding objects of an indomethacin pure article for the comparison. Consequently, the indomethacin made amorphous with the bridge formation polyvinyl pyrrolidone showed elution quicker than the indomethacin of a pure article. This result is shown in drawing 6 .

0024 Fruit ** Example 4 ** ** Sex Lock Agent : The tablet of the following formula was manufactured.
 (base lock section)

Nifedipine 10 mg Bridge formation polyvinyl-pyrrolidone * 30 mg Ethyl-acrylate methacrylic acid A methyl copolymer 2 mg Polysorbate 80 0.26mg Calcium citrate 30.34mg Carboxymethyl-cellulose calcium 3.8 mg magnesium stearate 0.6 mg -----
----- Smallness Total 77.0 mg **0025**

(Film section)

The hydroxypropyl methylcellulose 4.05mg Macrogol 6000 0.2 mg Titanium oxide

0.75mg ----- Smallness Total 5 mg -----
---- ** Total 82.0 mg * Kollidon CL (BASF A.G. make)

0026 Fruit ** Example On the conditions of 100rpm, the elution test to 1000ml of water was performed with the paddle method about the tablet (10mg as nifedipine) obtained in the five examples 4. This result is shown in drawing 7 .

0027 Fruit ** Example 6 ** ** Sex Lock Agent : The tablet of the following formula was manufactured.

(Base lock section)

Indomethacin 25 mg Bridge formation polyvinyl-pyrrolidone * 50 mg Ethyl-acrylate methacrylic acid A methyl copolymer 7.5 mg Crystalline cellulose 40 mg

Carboxymethyl-cellulose calcium 6.5 mg Magnesium stearate 1.0 mg -----

----- Smallness Total 130.0mg **0028**

(Film section)

The hydroxypropyl methylcellulose 8.4 mg Macrogol 6000 0.8 mg Titanium oxide 0.8 mg ----- Smallness Total 10.0 mg -----

** Total 140.0 mg * Kollidon CL (BASF A.G. make)

0029 Fruit ** Example On the conditions of 100rpm, the elution test to 900ml (pH7.2) of phosphate buffer solutions was performed with the paddle method about the tablet (10mg as indomethacin) obtained in the seven examples 6. This result is shown in drawing 8 .

0030

Effect of the Invention Since-izing of a poorly soluble and crystalline drug especially nifedipine with the quick metabolic rate, the indomethacin, etc. can be carried out **amorphous** according to this invention, without using an organic solvent, these safe durability pharmaceutical preparation can be obtained easily.

Brief Description of the Drawings

Drawing 1 The graph which shows the thermal-analysis result of a nifedipine independent grinding object. The drawing Nakaya mark shows the melting point peak of nifedipine.

Drawing 2 The graph which shows the thermal-analysis result of the preferential grinding article (amorphous-ized nifedipine) of a nifedipine-bridge formation polyvinyl pyrrolidone.

Drawing 3 The graph which shows the thermal-analysis result of an indomethacin independent grinding object. The drawing Nakaya mark shows the melting point peak of indomethacin.

Drawing 4 The graph which shows the thermal-analysis result of the preferential grinding article (amorphous-ized indomethacin) of an indomethacin-bridge formation polyvinyl pyrrolidone.

Drawing 5 The graph which shows the elution diagram of amorphous-ized nifedipine and a nifedipine independent grinding object. With the paddle method, trials are the conditions of 100rpm and were performed to 1000ml of water.

Drawing 6 The graph which shows the elution diagram of amorphous-ized indomethacin and an indomethacin independent grinding object. With the paddle method, trials are the conditions of 100rpm and were performed to 900ml (pH7.2) of phosphate buffer solutions.

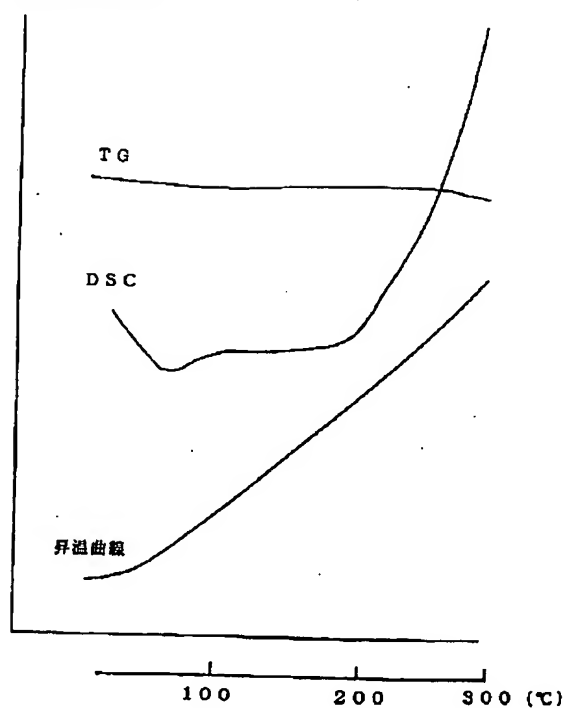
Drawing 7 The graph which shows the elution diagram of a nifedipine gradual release lock. With the paddle method, trials are the conditions of 100rpm and were performed to 1000ml of water.

Drawing 8 The graph which shows the elution diagram of an indomethacin gradual

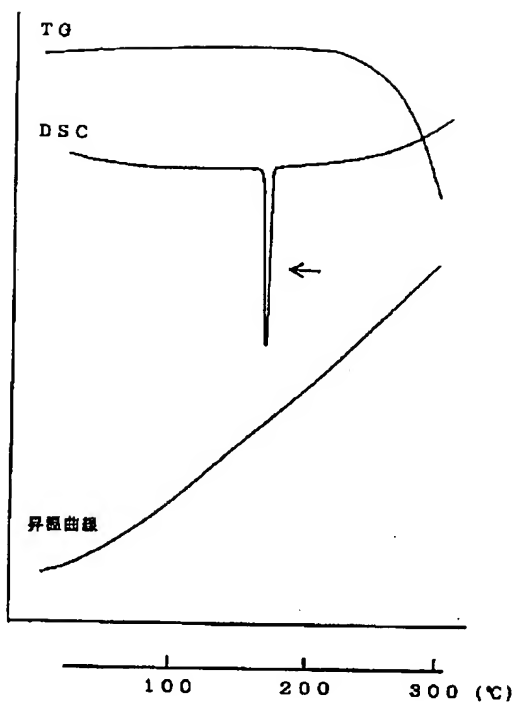
release lock. With the paddle method, trials are the conditions of 100rpm and were performed to 900ml (pH7.2) of phosphate buffer solutions.

Drawing 1

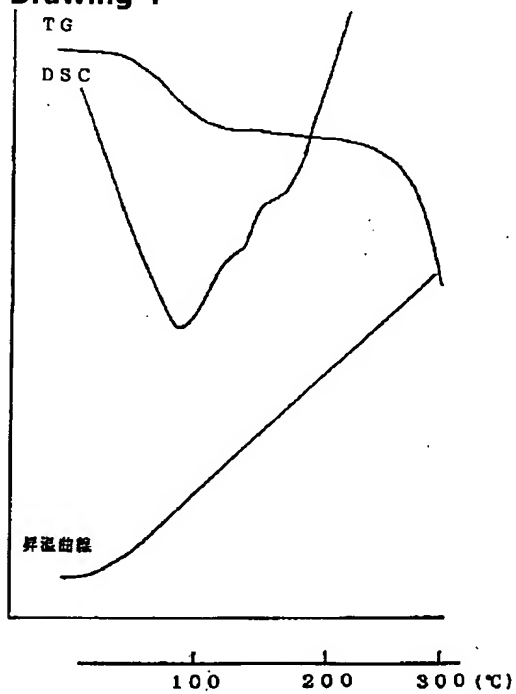
Drawing 2



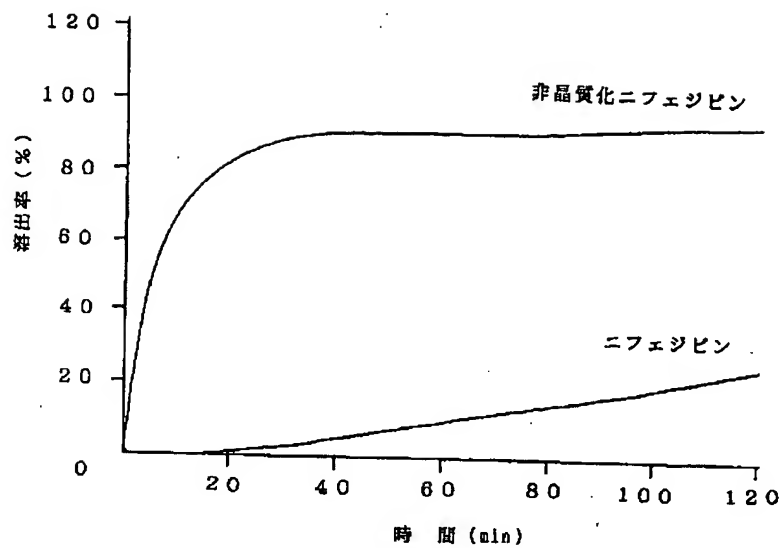
Drawing 3



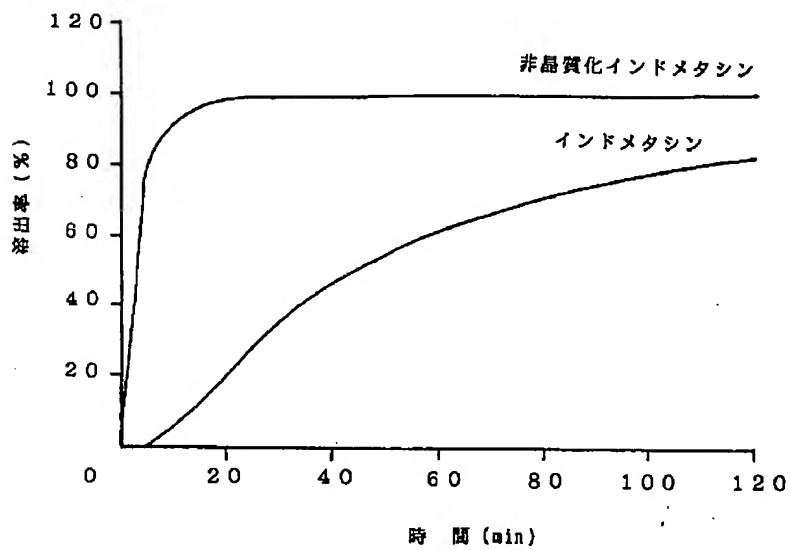
Drawing 4



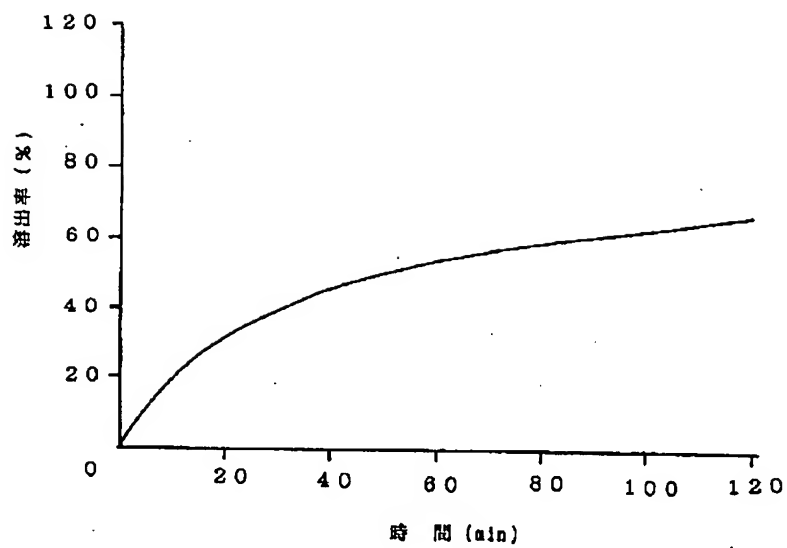
Drawing 5



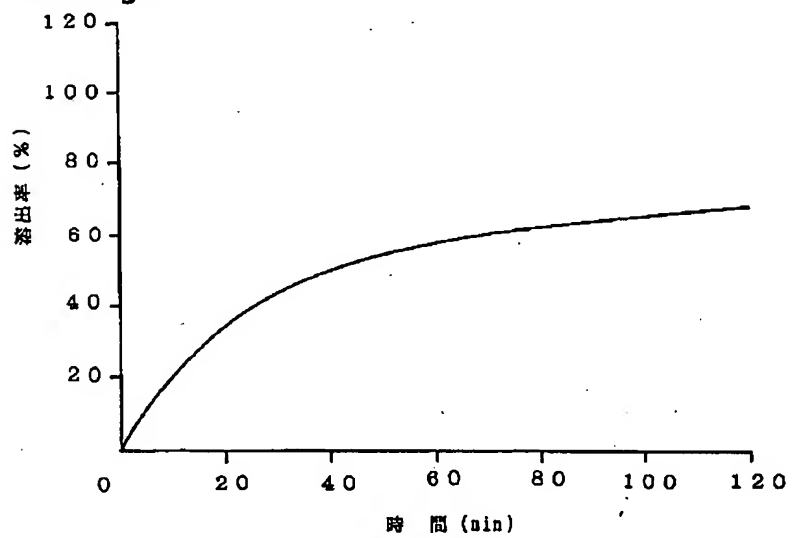
Drawing 6



Drawing 7



Drawing 8



**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ **BLACK BORDERS**
- ☐ **IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- ☐ **FADED TEXT OR DRAWING**
- ☐ **BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**
- ☐ **SKEWED/SLANTED IMAGES**
- ☐ **COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**
- ☐ **GRAY SCALE DOCUMENTS**
- ☐ **LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**
- ☒ **REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**
- ☐ **OTHER:** _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.